

## JP6340630

Publication Title:

PRODUCTION OF 2-CHLORO-PYRIDINEMETHANOL

Abstract:

Abstract of JP 6340630

(A) PURPOSE: To easily produce 2-chloro-pyridinemethanol useful as a production intermediate for various pharmaceuticals or agrochemicals in high efficiency. CONSTITUTION: 2-Chloro-monochloromethylpyridine of formula I is reacted with a carboxylic acid alkali metal salt of formula II [R is H, alkyl, alkenyl or (substituted)phenyl; M is alkali metal] and/or its hydrate preferably in the absence of solvent or in a solvent immiscible with water in the presence of a phase-transfer catalyst at 40-130 deg.C to obtain an ester derivative of formula III. This compound is hydrolyzed with an acid or a base to get 2-chloro-pyridinemethanol of formula IV. The compound of formula I used as a raw material is synthesized by the partial chlorination of the side-chain methyl group of 2-chloro-methylpyridine of formula V with chlorine.

-----  
Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-340630

(43)公開日 平成6年(1994)12月13日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 213/68				
B 0 1 J 31/02	1 0 2			
// C 0 7 B 61/00	3 0 0			

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 9 頁)

(21)出願番号 特願平5-132021

(22)出願日 平成5年(1993)6月2日

(71)出願人 000002200

セントラル硝子株式会社

山口県宇部市大字沖宇部5253番地

(72)発明者 西村 泰信

埼玉県川越市今福中台2805番地 セントラル硝子株式会社東京研究所内

(72)発明者 石井 章央

埼玉県川越市今福中台2805番地 セントラル硝子株式会社東京研究所内

(72)発明者 森野 譲

埼玉県川越市今福中台2805番地 セントラル硝子株式会社東京研究所内

(74)代理人 弁理士 坂本 栄一

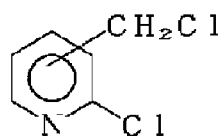
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 2-クロロ-ピリジンメタノールの製造方法

(57)【要約】

【構成】 次式 (I)

【化1】



(I)

で表わされる2-クロロ-モノクロロメチルピリジンと一般式 (II)

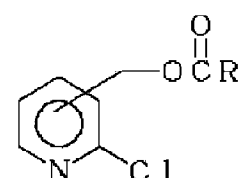
【化2】



(II)

で表わされるカルボン酸アルカリ金属塩および/またはその水和物を反応させて一般式 (III)

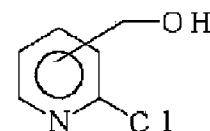
【化3】



(III)

で表わされるエステル誘導体とし、続いて加水分解することによる次式 (IV)

【化4】



(IV)

で表わされる2-クロロ-ピリジンメタノールの製造方法。

【効果】 各種の医薬品あるいは農業などの製造中間体として有用な2-クロロ-ピリジンメタノールを容易に、かつ、効率よく製造することができる。

1

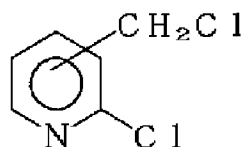
2

【特許請求の範囲】

【請求項1】次式 (I)

\*【化1】

\*



(I)

で表わされる2-クロロモノクロロメチルピリジンと  
一般式 (II)

※【化2】

※

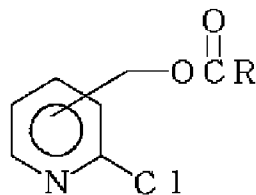


(II)

(式中、Rは水素、アルキル基、アルケニル基または置換基がついていてもよいフェニル基を示し、Mはアルカリ金属を示す。) で表わされるカルボン酸アルカリ金属★

10★塩および/またはその水和物とを反応させて一般式 (II)

【化3】

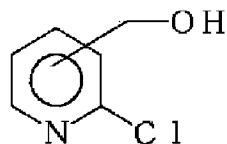


(III)

(式中、Rは水素、アルキル基、アルケニル基または置換基がついていてもよいフェニル基を示す。) で表わされるエステル誘導体とし、続いて加水分解することの特

☆徴とする次式 (IV)

20 【化4】



(IV)

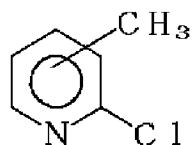
で表わされる2-クロロピリジンメタノールの製造方法。

【請求項2】式 (I) で表わされる2-クロロモノクロロメチルピリジンと一般式 (II) で表わされるカルボン酸アルカリ金属塩および/またはその水和物とを反応させる際、無溶媒または水と混和しない溶媒中で相間移◆

◆動触媒の存在下、反応させることを特徴とする請求項1に記載の2-クロロピリジンメタノールの製造方法。

【請求項3】式 (I) で表わされる2-クロロモノクロロメチルピリジンが次式 (V)

30 【化5】



(V)

で表わされる2-クロロメチルピリジンの側鎖メチル基を部分塩素化して得られるものであることを特徴とする請求項1または請求項2に記載の2-クロロピリジンメタノールの製造方法。

\*【0001】

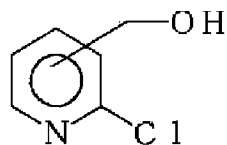
【産業上の利用分野】本発明は、次式 (IV)

【0002】

【化6】

【発明の詳細な説明】

\* 40



(IV)

【0003】で表わされる2-クロロピリジンメタノールの製造方法に関するものである。上記の式 (IV) で表わされる2-クロロピリジンメタノールは、各種の医薬品あるいは農薬などの製造原料として有用な化合物である。

【従来技術とその問題点】式 (IV) で表わされる2-クロロピリジンメタノールは、各種の医薬品あるいは農薬などの製造原料として有用な化合物であり、医薬品としては、例えば、抗消化性潰瘍剤を製造するための中間体として知られており [特開昭58-170779号公報、特開平1-230556号公報]、また、農薬とし

【0004】

50 報、特開平1-230556号公報]、また、農薬とし

では、例えば、殺虫剤を製造するための中間体として知られている【特開昭61-12682号公報】。

【0005】従来、式(IV)で表わされる2-クロロ-ピリジンメタノールの製造方法としては、2-クロロ-(イソ)ニコチン酸またはそのエステルを水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元する方法【特開平1-230556号公報、米国特許第4,576,629号公報】、2-クロロ-4-シアノピリジンを水素化触媒の存在下、水素により水素化分解する方法【特開平4-243867号公報】、2-クロロ-4-メチルピリジン-N-オキシドに無水酢酸を作用させて2-クロロ-4-アセトキシメチルピリジンを得、さらにこれを加水分解する方法が知られている【薬学雑誌 81:574~8,1961】。

【0006】しかしながら、従来の製造方法においては、2-クロロ-(イソ)ニコチン酸またはそのエステルを水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元する場合には、爆発などの危険性の高いジボランや水素が発生するという問題点があり、また、2-クロロ-4-シアノピリジンを水素化触媒の存在下、水素化分解する場合に\*

は、副生物として多量の2-クロロ-4-アミノメチルピリジンが生成し、ピリジン核の塩素の脱離も伴うという問題点があり、また、2-クロロ-4-メチルピリジン-N-オキシドに無水酢酸を作用させた場合には、多量のタール状副生物を伴うという問題点があるなど、いずれの方法も工業的製造法としては多くの問題点を有していた。

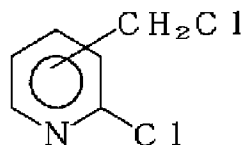
【0007】

【問題点を解決するための手段】本発明者らは、かかる従来の製造方法の問題点に鑑み、鋭意検討を行なった結果、2-クロロ-モノクロロメチルピリジンとカルボン酸アルカリ金属塩および/またはその水和物とを反応させてエステル誘導体とし、続いて加水分解することにより容易に、かつ、定量的に2-クロロ-ピリジンメタノールを製造することができることを見出し、本発明に到達した。

【0008】すなわち、本発明は、次式(I)

【0009】

【化7】



(I)

【0010】で表わされる2-クロロ-モノクロロメチルピリジンと一般式(II)

※【0011】

※【化8】



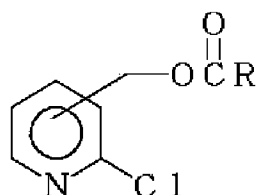
(II)

【0012】(式中、Rは水素、アルキル基、アルケニル基または置換基がついていてもよいフェニル基を示し、Mはアルカリ金属を示す。)で表わされるカルボン酸アルカリ金属塩および/またはその水和物とを反応さ★

★せて一般式(III)

【0013】

【化9】



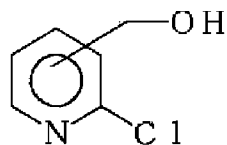
(III)

【0014】(式中、Rは水素、アルキル基、アルケニル基または置換基がついていてもよいフェニル基を示す。)で表わされるエステル誘導体とし、続いて加水分★

☆解することを特徴とする次式(IV)

【0015】

【化10】



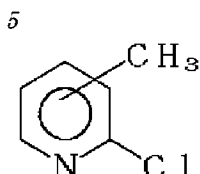
(IV)

【0016】で表わされる2-クロロ-ピリジンメタノールの製造方法である。さらには、式(I)で表わされる2-クロロ-モノクロロメチルピリジンと一般式(II)で表わされるカルボン酸アルカリ金属塩および/またはその水和物とを反応させる際、無溶媒または水と混和しない溶媒中で相間移動触媒の存在下、反応させるこ

とを特徴とする前記の2-クロロ-ピリジンメタノールの製造方法、および、式(I)で表わされる2-クロロ-モノクロロメチルピリジンが次式(V)

【0017】

【化11】



(V)

【0018】で表わされる2-クロロメチルピリジンの側鎖メチル基を部分塩素化して得られるものであることを特徴とする前記の2-クロロピリジンメタノールの製造方法である。

【0019】本発明の原料である前記の式(I)で表わされる2-クロロモノクロロメチルピリジンは、例えば、本発明者らが見出した方法により容易に製造することができる[特願平4-39808号]。該方法は、前記の式(V)で表わされる2-クロロメチルピリジンの側鎖メチル基を塩素により部分塩素化する際、副生する塩化水素および/または生成する2-クロロメチルピリジンの塩酸塩をアルカリ水溶液中で中和しつつ反応させることを特徴とする2-クロロメチルピリジンの側鎖塩素化法であるが、一般のトルエンなどの側鎖メチル基の塩素化と同様な逐次反応であり、未反応初期原料である2-クロロメチルピリジン、生成物である2-クロロモノクロロメチルピリジン、2-クロロジクロロメチルピリジン、および、場合によっては2-クロロトリクロロメチルピリジンの混合物となる。

【0020】本発明者らが鋭意検討を行なった結果、上記の方法で得られた混合物を原料とすることにより目的の生成物である前記の式(IV)で表わされる2-クロロピリジンメタノールを効率よく得ることができることを見出した。すなわち、この混合物を特に精製することなく、前記の一般式(II)で表わされるカルボン酸アルカリ金属塩および/またはその水和物と反応させた場合、メチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基およびピリジン核の塩素は安定であり、モノクロロメチル基のみが選択的にエステル化され、続く加水分解工程でもエステルのみが選択的に加水分解される。また、塩素化反応の未反応初期原料である2-クロロメチルピリジンは、エステル誘導体の製造時および/または2-クロロピリジンメタノールの製造時に蒸留などにより容易に純度よく回収することが可能であり、これを再使用することにより目的の生成物である2-クロロピリジンメタノールを効率よく得ることができる。したがって、上記の混合物を原料として用いる場合、より効率よく目的の生成物である2-クロロピリジンメタノールを得るためには、2-クロロメチルピリジンの側鎖メチル基を塩素により部分塩素化する際、目的の2-クロロモノクロロメチルピリジンが一度にできるだけ多く得られ、かつ、不要物である2-クロロジクロロメチルピリジンおよび2-クロロトリクロロメチルピリジンの副生が極力少なくなるように塩素化反応を低次に抑え、また、塩素化反応の未反応初期原料である2-クロロメチルピリジンは、上記したように回収、再使用す

ればよく、これにより選択率が向上し、経済的にも有利となる。

【0021】なお、本発明の原料である式(I)で表わされる2-クロロモノクロロメチルピリジンとは、2-クロロ-3-モノクロロメチルピリジン、2-クロロ-4-モノクロロメチルピリジン、2-クロロ-5-モノクロロメチルピリジン、2-クロロ-6-モノクロロメチルピリジンである。また、これらを得るための塩素化反応の原料である2-クロロメチルピリジンとは、2-クロロ-3-メチルピリジン、2-クロロ-4-メチルピリジン、2-クロロ-5-メチルピリジン、2-クロロ-6-メチルピリジンである。

【0022】また、本発明のもう一方の原料である前記の一般式(II)で表わされるカルボン酸アルカリ金属塩および/またはその水和物としては、例えば、辛酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、アクリル酸、置換基のついていてもよい安息香酸などのナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩および/またはその水和物が使用されるが、本発明の第1段階の反応の生成物である前記の一般式(III)で表わされるエステル誘導体の加水分解性を考慮すると、より加水分解の容易な辛酸ナトリウム、辛酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸ナトリウム・三水和物、酢酸カリウムが望ましい。

【0023】本発明の第1段階の反応の生成物である前記の一般式(III)で表わされるエステル誘導体は、前記の式(I)で表わされる2-クロロモノクロロメチルピリジンと前記の一般式(II)で表わされるカルボン酸アルカリ金属塩および/またはその水和物とを反応させることにより製造されるが、この反応は両者を混合するだけで行なうことができる。特に反応溶媒としてアセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒を使用した場合には、両者を単に混合するだけで円滑に反応が進行する。しかしながら、この場合、後処理時に一旦溶媒を除去しなければならないなど操作が煩雑になるため、後処理の容易性から無溶媒または水と混和しない溶媒中で反応を行なう方が望ましい。なお、無溶媒または水と混和しない溶媒中で反応を行なう場合、反応を円滑に進行させるためには相間移動触媒の添加が必要である。

【0024】この水と混和しない溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル類、ジブチルエーテルなどのエーテル類などを用いることができる。

【0025】また、相間移動触媒としては、例えば、テトラブチルアンモニウムブロミド、硫酸水素テトラブチ

ルアンモニウムなどの4級アンモニウム塩類、テトラフェニルホスホニウムクロリド、エチルトリフェニルホスホニウムブロミドなどの4級ホスホニウム塩類、18-クラウン-6-エーテルなどのクラウンエーテル類、ポリエチレングリコールなどのポリエーテル類などが使用できる。相間移動触媒の使用量は、触媒の種類により異なり、また、求める反応速度に応じて使用量を調節できるが、通常は前記の一般式(II)で表わされるカルボン酸アルカリ金属塩に対して0.001wt%~20wt%使用される。0.001wt%より少ないと十分な反応速度が得られないため、好ましくなく、また、20wt%より多く添加しても反応にさほど変化はなく、経済的に不利になるだけであるので、好ましくない。望ましくは0.01wt%~10wt%である。

【0026】本発明の第1段階の反応は、発熱反応であり、室温~150℃で良好に進行する。室温より低い温度では十分な反応速度が得られないため、好ましくなく、また、150℃より高い温度では分解が激しくなり、収率低下の原因となるため、好ましくない。より効率よく反応を行なうには、40℃~130℃とするのが望ましい。

【0027】以上のようにして得られる前記の一般式(III)で表わされるエステル誘導体は、常法の後処理を行なった後、減圧蒸留によって純度よく単離、回収することが可能であり、その後、次工程の加水分解反応に供してもよいが、後処理を行わず、直接、次工程の加水分解反応に供することもできる。

【0028】また、前述のように2-クロロメチルピリジンの側鎖塩素化により得られた混合物を原料とした場合には、蒸留初留として低沸物である2-クロロメチルピリジン、2-クロロジクロロメチルピリジンなどを留去した後、蒸留残渣を次工程の加水分解反応に供することもできる。この際、塩素化反応の未反応初期原料である2-クロロメチルピリジンを蒸留により純度よく回収することが可能であり、これは再使用すればよい。また、この場合にも後処理を行わず、直接、次工程の加水分解反応に供することもできる。この際には、塩素化反応の未反応初期原料である2-クロロメチルピリジンは、後述のように次工程の加水分解反応を行った後、回収、再使用すればよい。

【0029】次に、本発明の第2段階の加水分解反応について詳述する。前記の一般式(III)で表わされるエステル誘導体は、常法により容易に加水分解される。すなわち、酸または塩基により容易に加水分解され、目的の生成物である前記の一般式(IV)で表わされる2-クロロピリジンメタノールに変換される。用いられる酸としては、例えば、塩酸、臭酸、硫酸、リン酸などの鉱

酸またはその水溶液が使用でき、また、用いられる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水溶液またはアルコール溶液が使用できるが、塩基のアルコール溶液を使用した場合、条件によってはピリジン核の塩素原子とアルコールとの置換の恐れがあるので、酸または塩基の水溶液を使用するのが望ましい。酸または塩基の使用量は、いずれを用いてもエステル誘導体に対して1当量以上あればよいが、好ましくは1当量~5当量である。5当量より多く使用しても反応にさほど変化はなく、経済的に不利になるだけであるので好ましくない。より好ましくは1当量~2当量である。

【0030】また、反応は、酸または塩基のいずれを用いても室温~120℃で良好に進行する。室温より低い温度では十分な反応速度が得られないため、好ましくなく、また、120℃より高い温度では分解が激しくなり、収率低下の原因となるため、好ましくない。より望ましくは40℃~100℃である。

【0031】以上のようにして前記の一般式(III)で表わされるエステル誘導体を加水分解し、目的の生成物である前記の式(IV)で表わされる2-クロロピリジンメタノールを定量的に得ることができる。

【0032】得られる2-クロロピリジンメタノールは、常法の後処理を行なった後、減圧蒸留または再結晶によって純度よく単離、回収することができる。また、前述のように2-クロロメチルピリジンの側鎖塩素化により得られた混合物を原料とした場合には、この時点で塩素化反応の未反応初期原料である2-クロロメチルピリジンを回収してもよく、蒸留により純度よく単離、回収することができる。

【0033】また、比較的純度の高いエステル誘導体を用いた場合、例えば、酸水溶液を用いて加水分解したときに得られる2-クロロピリジンメタノール酸塩を含む水溶液は、塩化メチレンなどの有機溶媒で洗浄すれば不純物である2-クロロメチルピリジンや2-クロロジクロロメチルピリジンなどを選択的に有機溶媒層へ除去でき、続いて酸水溶液を中和、塩基性とし、溶媒抽出することにより高純度の2-クロロピリジンメタノールを回収することが可能である。

【0034】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

#### 実施例1

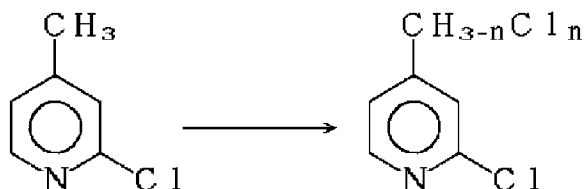
(A) 2-クロロ-4-メチルピリジンの側鎖メチル基の塩素化

【0035】

【化12】

9

10



【0036】(式中、 $n$ は1、2または3である。)反応器に2-クロロ-4-メチルピリジン200g (1.569mol) および水200gを加え、攪拌しながら内温を65℃とし、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (AIBN) 2.0gを添加した。

【0037】AIBNを添加して10分後に塩素を26g/hrの速度で吹き込んだところ、塩素吹き込みを開始して8分後に誘導期が発生し、内温を68℃~72℃に保ち、2時間40分反応を続けた。この間、塩素吹き込み開始より30分後から25%炭酸カリウム水溶液を滴下ロートにより76.2g/hrの速度で連続的に滴下し、系内のpHを1~2に保った。

【0038】反応終了後、冷却し、25%炭酸カリウム水溶液130gを滴下して系内をアルカリ性とし、下層の有機油状物を分液、回収した。

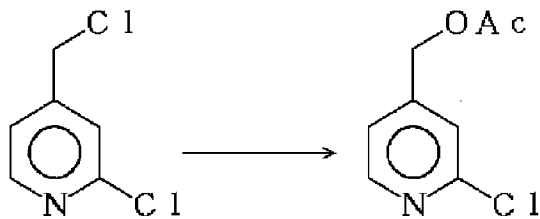
収量234.4g

また、この回収有機物をガスクロマトグラフィーで分析したところ、未反応原料の2-クロロ-4-メチルピリジン47.44%、2-クロロ-4-モノクロロメチルピリジン45.38%、2-クロロ-4-ジクロロメチルピリジン5.71%であった。

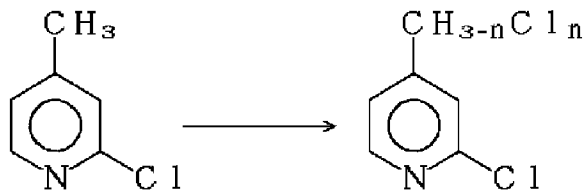
(B) 2-クロロ-4-アセトキシメチルピリジンの製造

【0039】

【化13】



【0040】(A)で得た回収有機物234.4gに無水酢酸カリウム76.9g (0.783mol) および硫酸水素テトラブチルアンモニウム2.0gを加え、80℃で4時間攪拌後、冷却した。この時の有機物をガス\*



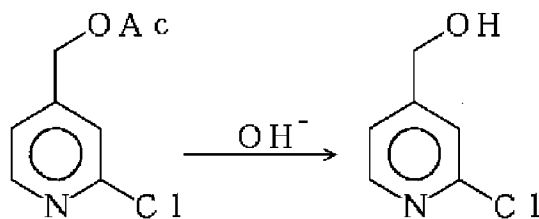
【0045】(式中、 $n$ は1、2または3である。)実施例1の(A)と同様にして2-クロロ-4-メチルピリジン200g (1.569mol)の側鎖メチル基を

\*クロマトグラフィーで分析したところ、2-クロロ-4-メチルピリジン48.86%、2-クロロ-4-モノクロロメチルピリジン0.66%、2-クロロ-4-ジクロロメチルピリジン4.97%、2-クロロ-4-アセトキシメチルピリジン44.00%であった。

(C) 2-クロロ-4-ピリジンメタノールの製造

【0041】

【化14】



【0042】(B)の反応終了物に15%-NaOH水溶液380gを加え、60℃で2時間攪拌した。冷却後、水200gを加え、塩化メチレンで2回抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、抽出溶媒を留去し、油状物を回収した。この回収油状物を減圧蒸留に付し、塩素化反応の未反応初期原料である2-クロロ-4-メチルピリジンおよび目的の生成物である2-クロロ-4-ピリジンメタノールを回収した。

【0043】2-クロロ-4-メチルピリジン

収量79.5g

b. p. 86℃~87℃/15mmHg

純度 (GC Pu.) 98.35%

2-クロロ-4-ピリジンメタノール

収量76.6g

b. p. 108℃~110℃/1mmHg

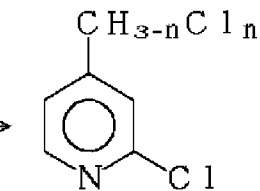
純度 (GC Pu.) 98.60%

実施例2

(A) 2-クロロ-4-メチルピリジンの側鎖メチル基の塩素化

【0044】

【化15】



部分塩素化し、油状物を回収した。この回収有機物をガスクロマトグラフィーで分析したところ、未反応原料の2-クロロ-4-メチルピリジン53.07%、2-ク

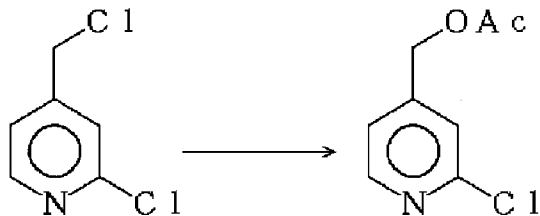
11

ロ-4-モノクロロメチルピリジン40.84%、2-クロロ-4-ジクロロメチルピリジン4.56%であった。

(B) 2-クロロ-4-アセトキシメチルピリジンの製造

【0046】

【化16】



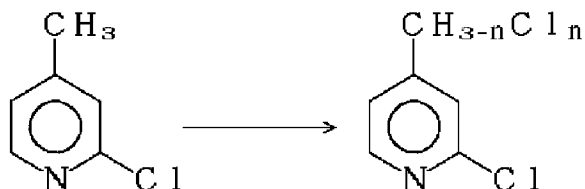
【0047】(A)で得た回収油状物に無水酢酸カリウム69.17g(0.705mol)を加え、80℃で2時間攪拌後、ガスクロマトグラフィーで分析したが変化は認められなかった。

【0048】そこでさらに、硫酸水素テトラブチルアンモニウム1.0gを添加し、80℃で攪拌したところ、発熱が認められ、7時間反応を続けた。この時の有機物をガスクロマトグラフィーで分析したところ、2-クロロ-4-メチルピリジン47.89%、2-クロロ-4-モノクロロメチルピリジン0.58%、2-クロロ-4-ジクロロメチルピリジン3.97%、2-クロロ-4-アセトキシメチルピリジン45.19%であった。

(C) 2-クロロ-4-ピリジンメタノールの製造

【0049】

【化17】



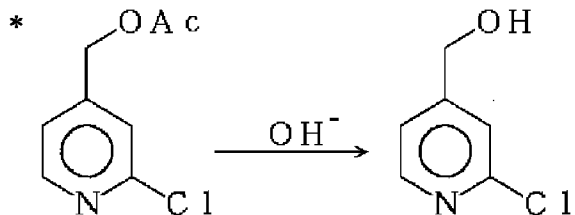
【0053】(式中、nは1、2または3である。)実施例1の(A)と同様にして2-クロロ-4-メチルピリジン200g(1.569mol)の側鎖メチル基を部分塩素化し、油状物を回収した。この回収有機物をガスクロマトグラフィーで分析したところ、未反応原料の2-クロロ-4-メチルピリジン51.61%、2-クロロ-4-モノクロロメチルピリジン42.40%、2-クロロ-4-ジクロロメチルピリジン4.56%であった。

(B) 2-クロロ-4-アセトキシメチルピリジンの製造

【0054】

【化19】

12



【0050】(B)の反応終了物に15%-NaOH水溶液342gを加え、70℃で1時間攪拌した。冷却後、水200gを加え、塩化メチレンで2回抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、抽出溶媒を留去し、油状物を回収した。この回収油状物を減圧蒸留に付し、85℃~89℃/15mmHgの留分93.0gを留去し、蒸留残渣は1, 2-ジクロロエタン320gで再結晶し、目的の生成物である2-クロロ-4-ピリジンメタノールの結晶を得た。

【0051】2-クロロ-4-メチルピリジン

収量85.2g

b. p. 86℃~87℃/15mmHg

純度(GC Pu.) 98.56%

2-クロロ-4-ピリジンメタノール

収量52.6g

m. p. 66.1℃~66.4℃

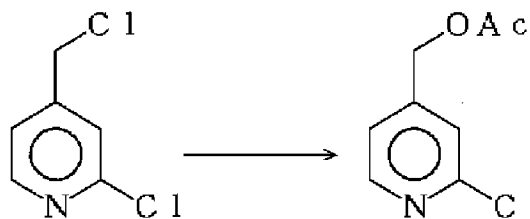
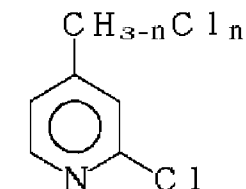
純度(GC Pu.) 99.34%

実施例3

(A) 2-クロロ-4-メチルピリジンの側鎖メチル基の塩素化

【0052】

【化18】



【0055】(A)で得た回収油状物に無水酢酸カリウム71.8g(0.732mol)および硫酸水素テトラブチルアンモニウム2.0gを加え、80℃で4時間攪拌した。

【0056】冷却後、水300gを加え、塩化メチレンで2回抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥した。この時の有機物をガスクロマトグラフィーで分析したところ、2-クロロ-4-メチルピリジン48.15%、2-クロロ-4-モノクロロメチルピリジン0.08%、2-クロロ-4-ジクロロメチルピリジン4.14%、



13

2-クロロ-4-アセトキシメチルピリジン45.99%であった。

【0057】さらに、抽出溶媒留去後、減圧蒸留することにより塩素化反応の未反応初期原料の2-クロロ-4-メチルピリジンおよびエステル化反応の生成物である2-クロロ-4-アセトキシメチルピリジンを回収した。

【0058】2-クロロ-4-メチルピリジン

収量95.11g

b. p. 86℃~87℃/15mmHg

純度(GC Pu.) 98.51%

2-クロロ-4-アセトキシメチルピリジン

収量119.12g

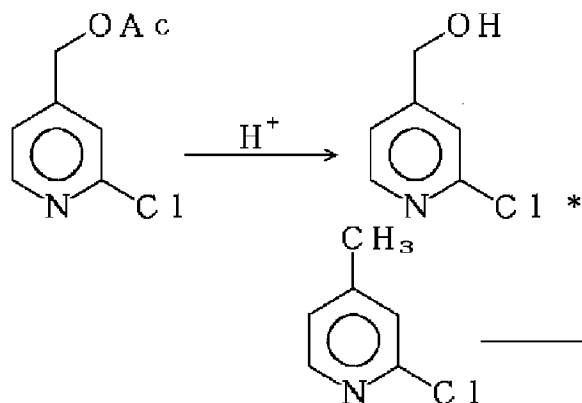
b. p. 95℃~100℃/1mmHg

純度(GC Pu.) 91.34%

(C) 2-クロロ-4-ピリジンメタノールの製造

【0059】

【化20】



【0064】(式中、nは1、2または3である。)実施例1の(A)と同様にして2-クロロ-4-メチルピリジン200g(1.569mol)の側鎖メチル基を部分塩素化した。

【0065】反応終了後、冷却し、25%炭酸カリウム水溶液を加え、系内をアルカリ性とし、酢酸エチル400gで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、酢酸エチル溶液を回収した。この回収酢酸エチル溶液をガスクロマトグラフィーで分析したところ、未反応原料の2-クロロ-4-メチルピリジン50.70%、2-クロロ-4-モノクロロメチルピリジン42.78%、2-クロロ-4-ジクロロメチルピリジン5.21%であった。

(B) 2-クロロ-4-アセトキシメチルピリジンの製造

【0066】

【化22】

14

\*【0060】(B)で回収した2-クロロ-4-アセトキシメチルピリジン92.75g(ガスクロマトグラフィーによる純度91.34%、2-クロロ-4-ジクロロメチルピリジン7.09%を含む)に水104.3g、濃塩酸104.3gを加え、50℃で3時間攪拌した。

【0061】冷却後、得られた水溶液を塩化メチレン25mlで2回洗浄し、2-クロロ-4-ジクロロメチルピリジンなどの不純物を除去し、50%-K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液276gを加え、中和、アルカリ性とし、塩化メチレン250mlで2回抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、抽出溶媒を留去することにより無色固体の2-クロロ-4-ピリジンメタノールを得た。

【0062】収量62.0g

純度(GC Pu.) 99.34%

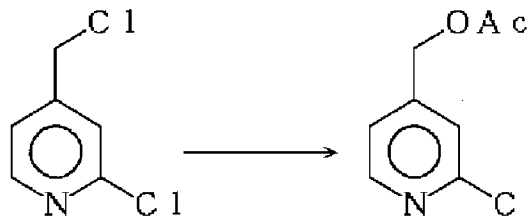
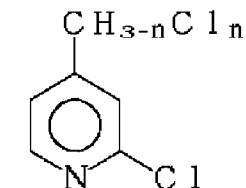
m. p. 66.1~66.5℃

実施例4

(A) 2-クロロ-4-メチルピリジンの側鎖メチル基の塩素化

20 【0063】

【化21】



【0067】(A)で得た回収酢酸エチル溶液に酢酸ナトリウム3水和物134.4g(0.988mol)および硫酸水素テトラブチルアンモニウム5.0gを加え、90℃で13.5時間攪拌した。この時の有機物をガスクロマトグラフィーで分析したところ、2-クロロ-4-メチルピリジン48.87%、2-クロロ-4-モノクロロメチルピリジン0.78%、2-クロロ-4-ジクロロメチルピリジン4.72%、2-クロロ-4-アセトキシメチルピリジン42.90%であった。

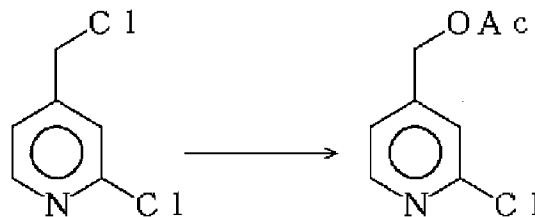
【0068】実施例5

2-クロロ-4-アセトキシメチルピリジンの製造

【0069】

【化23】

15



【0070】2-クロロ-4-メチルピリジン4.14%、2-クロロ-4-モノメチルピリジン91.35%、2-クロロ-4-ジクロロメチルピリジン4.17%の組成の有機物0.5gに無水酢酸カリウム0.36gおよびアセトニトリル7mlを加え、還流温度で5.

16

5時間攪拌した。この時の有機物をガスクロマトグラフィーで分析したところ、2-クロロ-4-メチルピリジン3.09%、2-クロロ-4-モノクロロメチルピリジン0.49%、2-クロロ-4-ジクロロメチルピリジン3.51%、2-クロロ-4-アセトキシメチルピリジン92.62%であった。

【0071】

【発明の効果】本発明により、各種の医薬品あるいは農薬などの製造中間体として有用な2-クロロ-ピリジンメタノールを容易に、かつ、効率よく製造することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 菊池 祥之

埼玉県川越市今福中台2805番地 セントラル硝子株式会社東京研究所内